

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 J 19/00

A 61 K 31/585

⑯

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 26 52 761 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 26 52 761

⑫

Aktenzeichen:

P 26 52 761.7

⑭

Anmeldetag:

16. 11. 76

⑬

Offenlegungstag:

18. 5. 78

⑬

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

⑤

Bezeichnung:

Neue Spirolactone und Verfahren zu deren Herstellung

⑦

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

⑦

Erfinder:

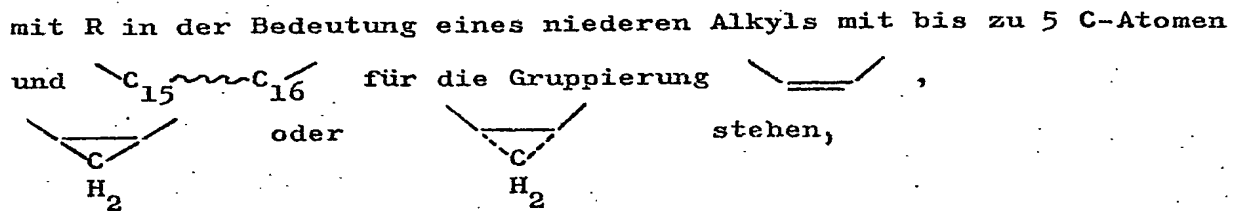
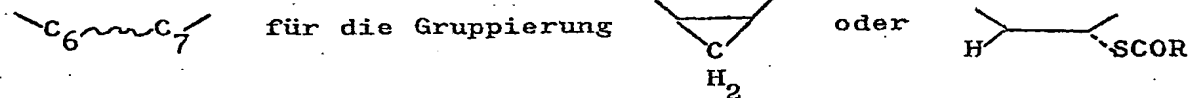
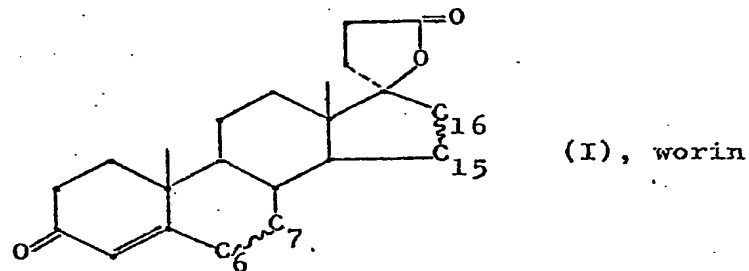
**Wiechert, Rudolf, Prof. Dr.; Bittler, Dieter; Kerb, Ulrich, Dr.;
Vasals-Stenzel, Jorge, Dr.; Losert, Wolfgang, Dr.; 1000 Berlin**

DE 26 52 761 A 1

2652761

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Spirolactonen der allgemeinen Formel I



dadurch gekennzeichnet, daß man Δ^6 -ungesättigte Spirolactone

- 23 -

809820/0539

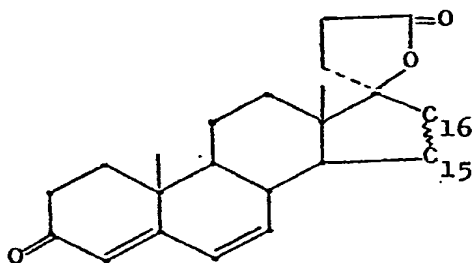
Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hahnse - Karl Otto Mittelstentscheid - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

83 EL IV 33705

2652761

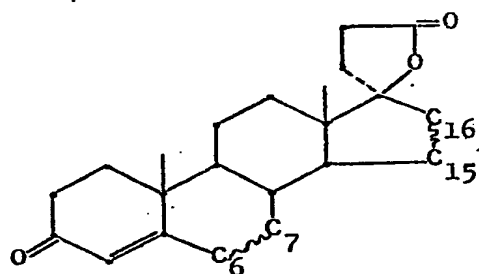
der allgemeinen Formel II



(II), worin

$\text{C}_{15} \sim \text{C}_{16}$ die oben angegebene Bedeutung hat,
in an sich bekannter Weise methyleniert oder thiacyliert.

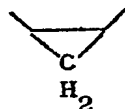
2. Spirolactone der allgemeinen Formel I



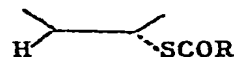
(I), worin



für die Gruppierung



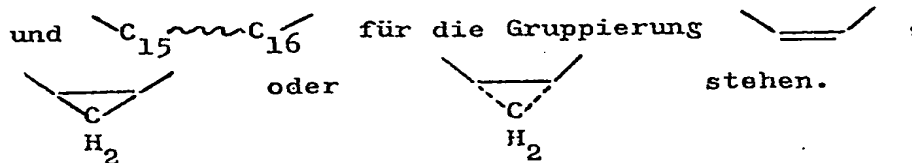
oder



809820/0539

2652761

mit R in der Bedeutung eines niederen Alkyls mit bis zu 5 C-Atomen



3. 7 α -Acetylthio-3-oxo-4.15-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']
perhydrofuran-2'-on
4. 3-Oxo-7 α -propionylthio-4.15-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']
perhydrofuran-2'-on
5. 6 β .7 β -Methylen-3-oxo-4.15-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']
perhydrofuran-2'-on
6. 15 α .16 α -Methylen-3-oxo-7 α -propionylthio-4-androsten-
[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on
7. 6 β .7 β .15 α .16 α -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')-
spiro-5']perhydrofuran-2'-on
8. 7 α -Acetylthio-15 α .16 α -methylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')-
spiro-5']perhydrofuran-2'-on
9. 7 α -Acetylthio-15 β .16 β -methylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')-
spiro-5']perhydrofuran-2'-on

809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmle - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
 Dr. Heinz Hannse - Karl Otto Mittelstenscheld - Dr. Horst Witzel
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
 Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
 Postscheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
 Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
 Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

2652761

10. 15 β .16 β -Methylen-3-oxo-7 α -propionylthio-4-androsten-
[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on
11. 6 β .7 β .15 β .16 β -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')-
spiro-5']perhydrofuran-2'-on
12. Arzneimittel auf Basis der Verbindungen gemäß den
Ansprüchen 2-11.

809820/0539

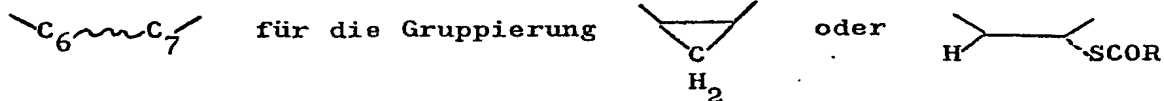
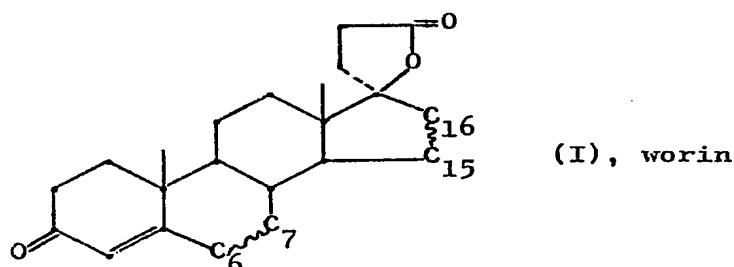
Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Mannse · Karl Otto Mittelstenscheid · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061


Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

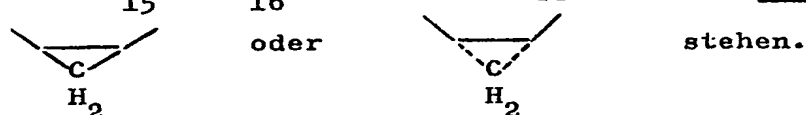
83 EL IV 35/05

Neue Spirolactone und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Spirolactone der allgemeinen Formel I



mit R in der Bedeutung eines niederen Alkyls mit bis zu 5 C-Atomen und $C_{15} \sim C_{16}$ für die Gruppierung ,



809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Mannse - Karl Otto Mittelstenscheid - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-131, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

2652761

Niedere Alkylreste sind insbesondere der Methyl-, Äthyl- und n-Propylrest.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie sind u.a. Diuretika vom Typ der Aldosteron-Antagonisten, d.h., sie kehren die Wirkung von Desoxycorticosteron auf die Natrium- und Kaliumausscheidung um. Die erfindungsgemäßen Verbindungen erweisen sich im Testmodell von Hollmann (G. Hollmann et. al., Tubuläre Wirkungen und renale Elimination von Spirolactonen, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmac. 247 (1964)419; P. Marx, Renale Wirkungen des d-Aldosterons und seines Antagonisten Spironolactons, Diss. Med. Fak. FU Berlin 1966) dem bekannten Spironolacton in ihrer Wirkung überraschenderweise überlegen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Spirolactonen der allgemeinen Formel I, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Δ^6 -ungesättigte Spirolactone der allgemeinen Formel II

- 3 -

809820/0539

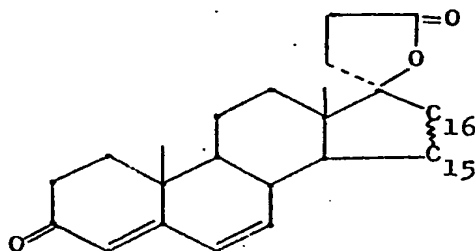
Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hannse · Karl Otto Mittelscheid · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

13 EL IV 3305

COPY

2652761



(II), worin

C_{15} ~ C_{16} die oben angegebene Bedeutung hat,
in an sich bekannter Weise methyleniert oder thiacyliert.

Die Methylenierung der Verbindungen gemäß Formel II erfolgt nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise durch Umsetzung mit Dimethylsulfoxoniummethyld in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dioxan oder einem Gemisch aus Dimethylsulfoxid und Tetrahydrofuran, wobei zweckmäßigerweise bei 20-40 °C unter Schutzgas, wie Stickstoff, gearbeitet wird.

Die Darstellung des Dimethylsulfoxoniummethyld erfolgt zweckmäßigerweise aus Trimethylsulfoxoniumjodid bzw. -chlorid mit einer Base wie Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Kalium-tertiär-butylat oder Natriummethylat.

- 4 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanne · Karl Otto Mittelstentscheid · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5009, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

83 EI IV 35/05

COPY

2652764

Die Thiacylierung der Verbindungen gemäß Formel II erfolgt gleichfalls nach an sich bekannten Methoden. Besonders geeignet ist die Umsetzung mit der entsprechenden Thiosäure in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels wie Methanol und Äthanol, auch im Gemisch mit Wasser, in der Wärme, insbesondere im Temperaturbereich oberhalb Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.

Es ist aber auch möglich, die Thiacylierung ohne ein Lösungsmittel durchzuführen.

Das Ausgangsmaterial 3-Oxo-4.6.15-androstatrien- $\sqrt{17-(\beta-1')}$ -spiro-5']perhydrofuran-2'-on kann wie folgt hergestellt werden:

20,0 g 3 β -Hydroxy-5.15-androstadion-17-on werden in 280 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 4,34 g frisch gepreßtem Lithium versetzt. Dann werden unter Eiskühlung 36 ml 1-Brom-3-dimethoxypropan innerhalb 30 Minuten zugetropft. Nach

- 5 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Mannse - Karl Otto Mittelscheid - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0051

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 202 00

83 Et IV 35705

2652761

1,5 Stunden Rühren bei Eisbadtemperatur wird vom nicht umgesetzten Lithium abfiltriert und das Filtrat in Eiswasser eingerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid aufgenommen.

Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert. Es werden 19,9 g 17 α -(3'-Dimethoxypropyl)-5.15-androstadien-3 β .17 β -diol als Öl erhalten.

19,9 g 17 α -(3'-Dimethoxypropyl)-5.15-androstadien-3 β .17 β -diol werden in 500 ml Aceton unter Eiskühlung mit 1,0 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 15 Minuten unter Kühlung nachgerührt. Es wird dann in natriumhydrogencarbonathaltiges Eiswasser eingerührt, der Niederschlag abfiltriert, gewaschen und in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Trocknen und Eindampfen werden 19,2 g rohes 3 β -Hydroxy-5.15-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2 ξ -methyläther als Öl erhalten.

19,2 g 3 β -Hydroxy-5.15-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2 ξ -methyläther werden in 394 ml absolutem

- 6 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hannse · Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 53 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

83 EL IV 35705

2652761

Toluol und 39,4 ml Cyclohexanon mit 3,94 g Aluminiumisopropylat in 40 ml absolutem Toluol versetzt und 45 Minuten unter langsamem Abdestillieren erhitzt. Es wird dann mit Methylenchlorid verdünnt, mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert. Es werden 17,5 g 3-Oxo-4.15-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2¹⁰-methyläther als Öl erhalten.

UV: ϵ_{239} = 16200.

17,5 g 3-Oxo-4.15-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2¹⁰-methyläther werden in 350 ml Aceton unter Eiskühlung mit 35 ml Chromschwefelsäure (hergestellt aus 267 g CrO₃, 400 ml Wasser und 230 ml konzentrierter Schwefelsäure, mit Wasser zu 1 Liter aufgefüllt) versetzt und 30 Minuten unter Eisbadkühlung nachgerührt. Dann wird in Eiswasser eingerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert. Es werden 11,8 g 3-Oxo-4.15-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on erhalten. Eine aus Diisopropyläther/Aceton umkristallisierte Probe schmilzt bei 189,5-191,5 °C.

UV: ϵ_{240} = 17 300.

- 7 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hannse · Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

83 EL IV 35705

2652761

10,0 g 3-Oxo-4.15-androstadien-[17(β-1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on werden in 100 ml absolutem Dioxan mit 10 ml Orthoameisensäuretriäthylester und 10 ml Dioxan/konzentrierter Schwefelsäure (hergestellt aus 13,5 ml absolutem Dioxan und 0,48 ml konzentrierter Schwefelsäure) versetzt. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt, mit 2 ml Pyridin versetzt und mit Äther verdünnt. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit pyridinhaltigem Methanol verrieben, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Es werden 8,9 g 3-Äthoxy-3.5.15-androstatrien-[17(β-1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on vom Schmelzpunkt 153,5-159 °C erhalten.

UV: $\epsilon_{240} = 19\ 800$.

8,9 g 3-Äthoxy-3.5.15-androstatrien-[17(β-1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on werden in 201 ml Aceton gelöst, im Eisbad abgekühlt, mit 1,38 ml Pyridin, 6,36 g Natriumacetat und 63,6 ml Wasser versetzt. Dann gibt man 4,72 g N-Bromsuccinimid zu und tropft über 15 Minuten 6,36 ml Essigsäure zu. Es wird 45 Minuten unter Eiskühlung nachgerührt, mit Äther verdünnt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen

- 8 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hannse · Karl Otto Mittelscheld · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

R3 Et IV 35/35

2652761

und Eindampfen werden 10,35 g 6 β -Brom-3-oxo-4.15-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on als Öl erhalten.

UV: $\epsilon_{245} = 12700$.

10,35 g 6 β -Brom-3-oxo-4.15-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on werden in 103,5 ml Dimethylformamid mit 4,67 Lithiumcarbonat und 5,37 g Lithiumbromid 18 Stunden bei 100 °C gerührt. Dann wird in Eiswasser eingerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand chromatographiert. Nach Umkristallisieren aus Diisopropyläther/Aceton werden 6,5 g 3-Oxo-4.6.15-androstatrien-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on vom Schmelzpunkt 182,5-184,5 °C erhalten.

UV: $\epsilon_{284} = 27\ 100$.

Das Ausgangsmaterial 15 α .16 α -Methylen-3-oxo-4.6-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on kann wie folgt hergestellt werden:

- 9 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hannse · Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

83 EI IV 33705

2652761

15 g 3 β -Hydroxy-15 α .16 α -methylen-5-androsten-17-on
(hergestellt beispielsweise gemäß DT OS 2 109.555)
werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Eis-
kühlung mit 3,6 g Lithium versetzt und dann innerhalb
30 Minuten 30 ml 1-Brom-3-dimethoxypropan zugetropft.
Nach 2,5stündigem Rühren bei Eisbadtemperatur wird vom
nicht-umgesetzten Lithium abgetrennt und das Filtrat
in Eiswasser eingerührt. Der ausgefallene Niederschlag
wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Methylen-
chlorid aufgenommen. Nach dem Trocknen und Eindampfen
wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert. Es
werden 16,8 g 17 α -(3'-Dimethoxypropyl)-15 α .16 α -methylen-
5-androsten-3 β .17 β -diol erhalten. Eine aus Diisopropyl-
äther/Aceton umkristallisierte Probe schmilzt bei 153-159
°C.

16,5 g 17 α -(3'-Dimethoxypropyl)-15 α .16 α -methylen-5-androsten-
3 β .17 β -diol werden in 410 ml 70 %iger Essigsäure 18 Stunden
bei Raumtemperatur gerührt. Es wird in Eiswasser eingerührt,
der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, in Chloroform
aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und

- 10 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanne · Karl Otto Mittelstentscheid · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

B3 EL IV 35705

2652761

Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert. Es werden 11,5 g 3 β -Hydroxy-15 α .16 α -methylen-5-androsten-[17(β -1')]-spiro-5'/perhydrofuran-2'-ol erhalten. Eine aus Diisopropyläther/Aceton umkristallisierte Probe schmilzt bei 194-202 °C.

10,5 g 3 β -Hydroxy-15 α .16 α -methylen-5-androsten-[17(β -1')]-spiro-5'/perhydrofuran-2'-ol werden in 210 ml absolutem Toluol mit 21 ml Cyclohexanon und 2,1 g Aluminiumisopropylat in 20 ml absolutem Toluol versetzt und 45 Minuten unter langsamem Abdestillieren erhitzt. Es wird dann mit Methylenchlorid verdünnt, mit 2n Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es werden 11,5 g rohes 15 α .16 α -Methylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5'/perhydrofuran-2'-ol als Öl erhalten. Eine über präparative Schichtchromatographie und Umkristallisation aus Diisopropyläther/Aceton aufgereinigte Probe schmilzt bei 259-268 °C.

UV: ϵ_{241} = 16 500.

- 11 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hannse · Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

83 EL IV 3505

~~15~~ 15

2652761

10,5 g 15 α .16 α -Methylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-ol werden in 100 ml Aceton unter Eiskühlung mit 10 ml Chromschwefelsäure (hergestellt aus 267 g CrO₃, 400 ml Wasser und 230 ml konzentrierter Schwefelsäure, dann mit Wasser zu 1 Liter aufgefüllt) versetzt und 1 Stunde nachgerührt. Es wird in Eiswasser eingegrührt, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert. Es werden 8,2 g 15 α .16 α -Methylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on erhalten. Eine aus Diisopropyläther/Aceton umkristallisierte Probe schmilzt bei 180-181 °C.
UV: $\epsilon_{240} = 16\ 600$.

7,2 g 15 α .16 α -Methylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on werden in 72 ml absolutem Dioxan und 7,2 ml Orthoameisensäuretriäthylester mit einer Lösung von 7,2 ml absolutem Dioxan und 0,26 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es werden dann 2 ml Pyridin zugesetzt, mit Äther verdünnt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen werden 8,5 g rohes 3-Äthoxy-15 α .16 α -methylen-3.5-androstadien-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on erhalten.
UV: $\epsilon_{241} = 15\ 700$.

- 12 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanne · Karl Otto Mittelstenscheid · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5009, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

83 EL IV 35/05

2652761

8,5 g 3-Äthoxy-15 α .16 α -methylen-3.5-androstadien-[17(β -1')]-spiro-5'[7]perhydrofuran-2'-on werden in 192 ml Aceton gelöst, im Eisbad abgekühlt, mit 1,32 ml Pyridin, 6,08 g Natriumacetat und 60,8 ml Wasser versetzt, dann 4,51 g N-Bromsuccinimid zugegeben und innerhalb 10 Minuten 6,08 ml Essigsäure zugetropft. Es wird 1 Stunde bei Eisbadtemperatur nachgerührt, mit Äther verdünnt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen werden 9,6 g rohes 6 β -Brom-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5'[7]perhydrofuran-2'-on erhalten.

9,6 g 6 β -Brom-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5'[7]perhydrofuran-2'-on werden in 96 ml Dimethylformamid mit 3,75 g Lithiumcarbonat und 4,4 g Lithiumbromid 18 Stunden bei 100 °C gerührt. Es wird dann in Eiswasser eingerührt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, in Methylenchlorid aufgenommen, mit 2n Schwefelsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert. Es werden 6,5 g 15 α .16 α -Methylen-3-oxo-4.6-androstadien-[17(β -1')]-spiro-5'[7]perhydrofuran-2'-on erhalten. Eine aus Diisopropyläther umkristallisierte Probe schmilzt bei 180,5 - 182,5 °C.

UV: $\epsilon_{283} = 26\ 300$.

809820/0539

2652761

Das Ausgangsmaterial 15 β .16 β -Methylen-3-oxo-4.6-androstadien-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on kann wie folgt hergestellt werden:

15 g 3 β -Hydroxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-17-on (hergestellt z.B. gemäß DT PS 1 593 500) werden in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 3,27 g Lithium und 29 ml 1-Brom-3-dimethoxypropan 2 Stunden bei Eisbadtemperatur und 4 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Es wird vom nicht-umgesetzten Lithium abfiltriert, das Filtrat in Eiswasser eingerührt, der Niederschlag abfiltriert und in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert. Es werden 17,4 g 17 α -(3'-Dimethoxypropyl)-15 β .16 β -methylen-5-androsten-3 β .17 β -diol erhalten.

17,0 g 17 α -(3'-Dimethoxypropyl)-15 β .16 β -methylen-5-androsten-3 β .17 β -diol werden in 340 ml 70 %iger Essigsäure 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird in Eiswasser eingerührt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und in Methylenchlorid aufgenommen. Die Methylenchloridphase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es werden 13,8 g 3 β -Hydroxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-[17(β -1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-ol als Rohprodukt erhalten.

809820/0539

8,8 g 3 β -Hydroxy-15 β .16 β -methylen-5-androsten-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-ol werden in 176 ml absolutem Toluol und 17,6 ml Cyclohexanon mit 1,76 g Aluminiumisopropylat in 50 ml absolutem Toluol versetzt und 3 Stunden unter langsamem Abdestillieren erhitzt. Es wird dann mit Äther verdünnt, mit 2n Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert. Es werden 4,3 g 15 β .16 β -Methylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on erhalten. Eine aus Diisopropyläther/Aceton umkristallisierte Probe schmilzt bei 178,5-179,5 °C.

UV: $\epsilon_{241} = 16\ 500$.

4,2 g 15 β .16 β -Methylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on werden in 84 ml tertiärem Butanol mit 4,2 g Chloranil 18 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Silicagel chromatographiert. Zur weiteren Aufreinigung wird die präparative Schichtchromatographie angewendet. Es werden 1,1 g 15 β .16 β -Methylen-3-oxo-4.6-androstadien-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on als Öl erhalten.

UV: $\epsilon_{284} = 25\ 700$.

809820/0539

14 -
19

SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

2652761

Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in üblicher Weise wie Fällung, Extraktion, Umkristallisation und/oder Chromatographie aufgearbeitet.

Die pharmakologisch wirksamen, erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel IV können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu Arzneimitteln, insbesondere zur oralen Applikation, verwendet werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindung liegt beim Menschen bei 20 - 500 mg/Tag.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

- 16 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hennse
Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Horst Wilzel
Stellv.: Dr. Herbert Asmis
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bamaken

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,

2652761

Beispiel 1

1,5 g 3-Oxo-4.6.15-androstatrien-[17(β-1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on werden in 22,5 ml Methanol mit 1,5 ml Thioessigsäure 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird dann mit Äther verdünnt, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert. Es werden 1,05 g 7α-Acetylthio-3-oxo-4.15-androstadien-[17(β-1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on vom Schmelzpunkt 317-319 °C (Zersetzung) erhalten.

UV: $\epsilon_{238} = 19\ 800$.

Beispiel 2

1,0 g 3-Oxo-4.6.15-androstatrien-[17(β-1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on werden in 15 ml Methanol mit 1 ml Thiopropionsäure 16 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet und aufgereinigt. Es werden 670 mg 3-Oxo-7α-propionylthio-4.15-androstadien-[17(β-1')-spiro-5']perhydrofuran-2'-on erhalten.

UV: $\epsilon_{238} = 18\ 500$.

- 17 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hannse
Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Asmle
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

H3 ED IV 17094

17 -
21

2652761

Beispiel 3.

4,13 g Trimethylsulfoxoniumjodid werden in 75 ml Dimethylsulfoxid mit 512 mg 80 %iger Natriumhydrid-Ölsuspension 2 Stunden unter Stickstoff gerührt. Zu der fast klaren Lösung werden 3,0 g 3-Oxo-4.6.15-androstatrien-[17(β-1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird in Eiswasser eingerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand an Silicagel chromatographiert und anschließend mit präparativer Schichtchromatographie weiter aufgereinigt. Es werden 520 mg 6β.7β-Methylen-3-oxo-4.15-androstadien-[17(β-1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on erhalten.
UV: ε₂₆₆ = 18 100.

Beispiel 4

1,4 g 15α.16α-Methylen-3-oxo-4.6-androstadien-[17(β-1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on werden in 22,5 ml Methanol mit 3 ml Thioessigsäure 17 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird dann mit Äther verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über präparative Schichtchromatographie aufge-

- 18 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hannse
Karl Otto Mittelsteneheid · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Asmls
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-01, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

H3 ED IV 17094

2652761

reinigt und aus Diisopropyläther/Aceton umkristallisiert.

Es werden 1,08 g 7 α -Acetylthio-15 α .16 α -methylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5'/perhydrofuran-2'-on vom Schmelzpunkt 214,5-217,5 °C erhalten.

UV: ϵ_{238} = 19 100.

Beispiel 5

500 mg 15 α .16 α -Methylen-3-oxo-4.6-androstadien-[17(β -1')]-spiro-5'/perhydrofuran-2'-on werden in 5 ml Methanol mit 1 ml Thiopropionsäure 32 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird wie im Beispiel 4 beschrieben aufgearbeitet und aufgereinigt. Es werden 220 mg 15 α .16 α -Methylen-3-oxo-7 α -propionylthio-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5'/perhydrofuran-2'-on erhalten.

UV: ϵ_{238} = 18 700.

Beispiel 6

2,75 g Trimethylsulfoxoniumjodid werden in 57 ml Dimethylsulfoxid mit 341 mg 80 %iger Natriumhydrid-Ölsuspension 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu der fast klaren Lösung werden unter Stickstoff 2,0 g 15 α .16 α -Methylen-3-oxo-4.6-androstadien-[17(β -1')]-spiro-5'/perhydrofuran-2'-on gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt.

- 19 -

809820/0539

2652761

Es wird dann in Eiswasser eingerührt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand über mehrmalige präparative Schichtchromatographie aufgereinigt. Es werden 520 mg 6 β .7 β .15 α .16 α -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on erhalten.

UV: ϵ_{266} = 18 000.

Beispiel 7

1,0 g 15 β .16 β -Methylen-3-oxo-4.6-androstadien-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on werden in 15 ml Methanol mit 1 ml Thioessigsäure 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird dann in Äther aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel chromatographiert. Es werden aus Diisopropyläther/Aceton umkristallisiert 590 mg 7 α -Acetylthio-15 β .16 β -methylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on vom Schmelzpunkt 242-247 °C (Zersetzung) erhalten.

UV: ϵ_{238} = 19 300.

- 20 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hannse
Karl Otto Mittelstenscheid · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Asmis
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

HJ ED IV 17094

2652761

Beispiel 8

750 mg 15 β .16 β -Methylen-3-oxo-4.6-androstadien-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on werden in 7,5 ml Methanol mit 0,75 ml Thiopropionsäure 18 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird wie im Beispiel 4 beschrieben aufgearbeitet und der Rückstand über präparative Schichtchromatographie aufgereinigt. Es werden 320 mg 15 β .16 β -Methylen-3-oxo-7 α -propionylthio-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on als Öl erhalten.

UV: $\epsilon_{238} = 18\ 700$.

Beispiel 9

1,4 g Trimethylsulfoxoniumjodid werden in 25 ml Dimethylsulfoxid mit 170 mg 80 %iger Natriumhydrid-Ölsuspension 1,5 Stunden unter Stickstoff gerührt. In die fast klare Lösung werden 1,0 g 15 β .16 β -Methylen-3-oxo-4.6-androstadien-[17(β -1')]-spiro-5']perhydrofuran-2'-on, gelöst in 10 ml Dimethylsulfoxid, gegeben. Nach 24 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird in Eiswasser eingerührt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der nach dem Eindampfen erhaltene

- 21 -

809820/0539

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hannse
Karl Otto Mittelstentscheld · Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Asmis
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

B3 DE IV 26320

2652761

Rückstand wird durch mehrmalige präparative Schicht-
chromatographie aufgereinigt. Es werden 170 mg 6 β .7 β -
15 β .16 β -Dimethylen-3-oxo-4-androsten-[17(β -1')]-spiro-
5'7]perhydrofuran-2'-on als Öl erhalten.

UV: $\epsilon_{266} = 18\ 400$.

809820/0538

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hannse
Karl Otto Mittelstenscheld · Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
Stellv.: Dr. Herbert Aemle
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin, 65 · Postfach 65 03 11
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5003, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00